

# Профілактика невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій

**І.Є. Палига**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м.Київ

Клініка допоміжних репродуктивних технологій «Альтернатива» м. Львів

**Мета дослідження:** зниження частоти невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі вивчення нових аспектів патогенезу жіночої безплідності, а також удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів. **Матеріали та методи.** На першому етапі (прогнозування результатів застосування ДРТ) було обстежено 97 подружніх пар (1-а група), які проходили лікування безплідності. На другому етапі (профілактика невдалих спроб застосування ДРТ) було обстежено 108 пацієнток репродуктивного віку, що мали в анамнезі дві і більше невдалих спроб застосування ДРТ.

**Результати.** Невдалі спроби застосування ДРТ виникають за різних причин безплідності: трубно-перитонеальний фактор – 48,5%; ендокринні порушення – 44,3%; чоловічий фактор – 29,9%; зовнішній генітальний ендометріоз I–II ст. – 21,7%, а також поєднання наведених вище причин безплідності – 60,8%. Основними причинами невдалих спроб застосування ДРТ при жіночих факторах безплідності є зниження оваріального резерву та неготовність функціонального стану ендометрія, які виявляють як самостійно, так і у поєднанні.

**Заключення.** Для підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій необхідно, у першу чергу, використовувати ефективне прогнозування з урахуванням функціональних, лабораторних і морфологічних методів досліджень. Надалі слід розробити індивідуальну програму специфічної підготовки з урахуванням всіх отриманих попередніх результатів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, невдалі спроби, профілактика.

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, становить від 10% до 20% [1, 2]. Незважаючи на значне число методів консервативного і оперативного лікування безплідності методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними [3, 4]. У той самий час попри всі досягнення ДРТ частота настання вагітності все ще залишається порівняно низькою і становить 25–30% на цикл лікування, причому за останніх 10 років цей показник суттєво не змінився [5, 6].

На думку низки авторів [1, 2], це пов'язано з великою кількістю всьляких чинників, що впливають на репродуктивний процес. При цьому автори, розділяючи думку про вплив чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертають увагу, що поєднання цих складових може коливатися від 40% до 80%.

Функціонування репродуктивної системи як чоловіків, так і жінок здійснюється при взаємодії імунної і ендокринної систем [3, 4], але єдиного розуміння цих механізмів поки немає. У жінок зміни, що відбуваються під час менструального циклу (МЦ) і вагітності, контролюються гіпоталамо-гіпофізарною системою і є прямим результатом дії індукованого гормону ремоделювання тканин яєчника і слизової оболонки матки. Дія гормонів на клітинному рівні реалізується

через залучення безлічі пептидних ростових чинників, серед яких особливу роль відводять цитокінам. Разом з регуляцією оваріальної функції клітини імунної системи і продуковані ними цитокіни виконують важливу роль у підготовці ендометрія до імплантації ембріона, а згодом – у збереженні вагітності [5, 6].

У зв'язку з викладеним вище представляє значний інтерес вивчення особливостей застосування ДРТ у пацієнток з раніше невдалими спробами з урахуванням аналізу всіх несприятливих чинників.

**Мета дослідження:** зниження частоти невдалих спроб застосування ДРТ на підставі вивчення нових аспектів патогенезу жіночої безплідності, а також удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження були проведені у два етапи.

Так, на першому етапі (прогнозування результатів застосування ДРТ) було обстежено 97 подружніх пар (1-а група), які проходили лікування безплідності із проведенням екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) або ЕКЗ/ICSI на базі клініки ДРТ «Альтернатива» м. Львів за період з 2011 до 2016 року.

Залежно від результату лікування ретроспективно були сформовані дві підгрупи. До 1.1 підгрупи увійшли 50 жінок з ехографічно підтвердженою вагітністю; у 1.2 підгрупу увійшли 47 жінок, в яких вагітність у результаті застосування ДРТ не настала.

### Критеріями включення пацієнток у дослідження були:

- вік жінок від 21 до 35 років;
- рівень фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у крові не більше 11 МО/л, антимюллерова гормону (АМГ) у межах 1–2,5 нг/л, визначеного на 2–5-й день МЦ у всіх обстежених жінок;
- наявність при ультразвуковому дослідженні на 2–4-й день МЦ від 6 до 12 антральних фолікулів у максимальному ехографічному зрізі яєчників;
- перенесення лише морфологічно якісних ембріонів.

### Критерії виключення:

- гінекологічні і екстрагенітальні захворювання, за яких проведення базової програми ДРТ протипоказане;
- гіпо- і гіпергонадотропна недостатність функції яєчників;
- гіперандрогенемія будь-якого походження;
- синдром полікістозних яєчників і зовнішній генітальний ендометріоз III–IV ступенів поширеності;
- ожиріння у пацієнток з індексом маси тіла (ІМТ) більше 35 кг/м<sup>2</sup>.

На другому етапі (профілактика невдалих спроб застосування ДРТ) було обстежено 108 пацієнток репродуктивного

віку з трубно-перитонеальним фактором безплідності (зумовлений відсутністю маткових труб після оперативних втручань з приводу позаматкових вагітностей, запальних процесів або з повною непрохідністю маткових труб унаслідок хронічних запальних захворювань органів малого таза, а також пластичних операцій на маткових трубах), які мали в анамнезі 2 і більше невдалих спроб ЕКЗ і перенесення ембріону (ПЕ).

**Критеріями включення пацієнок у дослідження на другому етапі були:**

- вік жінок від 20 до 35 років;
  - регулярний МЦ;
  - трубно-перитонеальний фактор безплідності;
  - відсутність патологій ендометрія за даними УЗ-дослідження і гістероскопії в анамнезі;
  - відсутність важких соматичних захворювань;
  - відсутність чоловічого фактора безплідності;
  - наявність в анамнезі 2 і більше невдалих спроб ЕКЗ і ПЕ.
- Надалі 11 пацієнок було виключено з дослідження, оскільки за результатами гістології у них була виявлена патологія ендометрія (хронічний ендометрит або гіперплазія ендометрія), і 97 пацієнок, що залишились, увійшли у 2-у групу. Усім проводили ЕКЗ зі стимуляцією суперовуляції за коротким протоколом з препаратами а-ГнРГ та р-ФСГ, тригер – ХГЛ.

Спочатку проводили вивчення морфологічних і імуногістохімічних особливостей ендометрія у 62 пацієнок з попередніми невдалими спробами ЕКЗ і ПЕ в анамнезі. Аспіраційну пайпель-біопсію ендометрія виконували у попередньому циклі, до стимуляції суперовуляції, на 7–8-й день після овуляції (день овуляції встановлювали при динамічному ультразвуковому контролі протягом циклу, що вивчався, і визначенні пікового рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) за допомогою імунохемилюмінесцентного методу).

У групу контролю увійшли 15 фертильних жінок без гінекологічної патології, в яких досліджували структуру ендометрія. Матеріал був отриманий на 7–10-й день після овуляції і при гістологічному дослідженні розцінений як нормальний (фаза секретії).

У подальшому 62 пацієнтки було розподілено на дві підгрупи залежно від ефективності реалізації у них попередніх програм ЕКЗ: підгрупа 2.1 (n=15) – пацієнтки, в яких настала вагітність після проведення програми ЕКЗ, і підгрупа 2.2 (n=47) – пацієнтки з негативним результатом після проведення програми ЕКЗ. Проведений порівняльний аналіз морфологічного стану ендометрія між даними підгрупами.

Надалі відповідно до результатів гістологічного і імуногістохімічного досліджень ендометрія була сформована підгрупа 2.3 (n=35), у яку увійшли пацієнтки, що отримали гормональну терапію як підготовку до наступної програми ЕКЗ і ПЕ. Пацієнткам підгрупи 2.3 протягом двох МЦ перед програмою ЕКЗ і ПЕ проводили вдосконалену гормональну підготовку препаратами трансдермального та перорального застосування (з 5-го до 25-го дня МЦ) і натурального мікронізованого прогестерону (з 16-го до 25-го дня МЦ).

Виконували аналіз динаміки морфологічних і імуногістохімічних змін ендометрія на тлі терапії, що проводилася, і оцінювання результатів лікування. Контрольну аспіраційну біопсію ендометрія виконували на 21–24-й день МЦ на тлі гормональної терапії перед циклом ЕКЗ. Далі при нормалізації морфологічних і імуногістохімічних показників ендометрія проводили програму ЕКЗ.

Усім подружнім парам у рамках підготовки до програми ЕКЗ проводили стандартне обстеження відповідно до наказу МОЗ України (Наказ № 787 від 09.09.2013 р.).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що невдалі спроби застосування ДРТ виникають за різних причин безплідності: трубно-перитонеальний фактор – 48,5%; ендокринні порушення – 44,3%; чоловічий фактор – 29,9%; зовнішній генітальний ендометріоз I–II ст. – 21,7%, а також поєднання наведених вище причин безплідності – 60,8%.

Основними причинами невдалих спроб застосування ДРТ за жіночих факторів безплідності є зниження оваріального резерву та неготовність функціонального стану ендометрія, що виявляють як самостійно, так і у поєднанні.

Результати кореляційного аналізу свідчать, що найбільш значущими ознаками, пов'язаними з подальшим настанням вагітності у циклі ЕКЗ, є:

- відносна площа і оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії, а також у стромі ендометрія;
- оптична щільність експресії VEGF-a у стромі ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації»;
- систоло-діастолічне відношення (S/D), індекс резистентності (IR) і пульсаційний індекс базальних і спіральних артерій у день введення тригера овуляції і в день ПЕ у порожнину матки;
- вміст VEGF і GM-CSF у цервікальному слизі в день проведення пункції фолікулів і в день ПЕ у порожнину матки.

Для прогнозування невдалих спроб ДРТ необхідно використовувати побудовану математичну модель, яка включає 4 найбільш значущі змінні (у порядку зниження рівня значущості): оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі перед проведенням ЕКЗ, вміст VEGF у цервікальному слизі в день трансвагінальної пункції, S/D та IR спіральних артерій у день введення тригера овуляції, за наступною формулою:

$$Z = (LIF \times 44,832) + (VEGF \times 0,006) + (S/D \times 40,379) - (IR \times 152,351) 15,799,$$

де LIF – оптична щільність експресії лейкемії інгібуючого фактора у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія у період передбачуваного «вікна імплантації» (у.о.);

VEGF – вміст судинного ендотеліального фактора росту у цервікальному слизі в день трансвагінальної пункції фолікулів (пг/мг);

S/D – систоло-діастолічне відношення спіральних артерій у день введення тригера овуляції;

IR – індекс резистентності спіральних артерій у день введення тригера овуляції.

При  $Z > 0$  – ендометрій рецептивний, а при  $Z < 0$  – ендометрій нерецептивний.

Чутливість прогнозування вагітності за допомогою запропонованої моделі і встановленої регресійної функції становить 82%, а специфічність – 89,4%. Цінність позитивного передбачуваного результату – 89,1%, цінність негативного передбачуваного результату – 82,3%, загальна точність передбачення – 85,6%.

Проведення направленої гормональної підготовки забезпечує нормалізацію структурно-функціонального стану ендометрія, формування повноцінніших морфологічних реакцій поверхневого епітелію, залозистого і стромального компонентів оболонки матки:

- збільшується стероїдна рецепція у всіх клітинах ендометрія на тлі суттєвого підвищення рівнів естрадіолу і прогестерону у сироватці крові;
- у поверхневому епітелії, залозах і стромі показники рецепції прогестерону збільшуються більш ніж у 2 рази;

– рівень експресії естрадіолу підвищується в 1,6 разу у поверхневому епітелії і залозах і більш ніж у 2 рази – в клітинах строми;

– співвідношення рецепторів прогестерону / естрадіолу >2 у всіх клітинах ендометрія спостерігається у 80% пацієнток;

– підвищується частота розвитку піноподій до 58,9–3,7%.

Упровадження запропонованого алгоритму профілактики невдалих спроб застосування ДРТ дозволяє забезпечити позитивний результат у 74,3% пацієнток.

### Профилактика неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий И.Е. Палуга

**Цель исследования:** снижение частоты неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основе изучения новых аспектов патогенеза женского бесплодия, а также усовершенствование и внедрение алгоритма прогностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Материалы и методы.** На первом этапе (прогнозирование результатов ВРТ) было обследовано 97 супружеских пар (1-я группа), которые проходили лечение бесплодия. На втором этапе (профилактика неудачных попыток применения ВРТ) было обследовано 108 пациенток репродуктивного возраста, которые имели в анамнезе две и больше неудачных попыток применения ВРТ.

**Результаты.** Неудачные попытки применения ВРТ возникают при различных причинах бесплодия: трубно-перитонеальный фактор – 48,5%; эндокринные нарушения – 44,3%; мужской фактор – 29,9%; наружный генитальный эндометриоз I–II ст. – 21,7%, а также сочетание перечисленных выше причин бесплодия – 60,8%. Основными причинами неудачных попыток применения ВРТ при женских факторах бесплодия являются снижение овариального резерва и неготовность функционального состояния эндометрия, которые выявляют как самостоятельно, так и в сочетании.

**Заключение.** Для повышения эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий необходимо, в первую очередь, использовать эффективное прогнозирование с учетом функциональных, лабораторных и морфологических методов исследований. В дальнейшем необходимо разработать индивидуальную программу специфической подготовки с учетом всех предварительных результатов.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, неудачные попытки, профилактика.

### ВИСНОВКИ

Результаты проведенных досліджень свідчать, що для підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) необхідно, у першу чергу, використовувати ефективне прогнозування з урахуванням функціональних, лабораторних і морфологічних методів досліджень. Надалі слід розробити індивідуальну програму специфічної підготовки з урахуванням всіх отриманих попередніх результатів. Такий підхід дозволяє, на нашу думку, знизити частоту невдалих спроб застосування ДРТ і підвищити ефективність лікування безплідності у подружніх пар.

### Prophylaxis of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies I.E. Paluga

**The objective:** depression of frequency of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies on the basis of studying of new aspects of pathogenesis of female sterility, and also improvement and introduction of algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic actions.

**Patients and methods.** At 1 stage (forecasting of results of ART) 97 married couples (1 group) which passed sterility treatment were surveyed. At the 2nd stage (prophylaxis of unsuccessful attempts of ART) 108 patients of genesial age who had in the anamnesis of 2 and more attempts of ART were surveyed.

**Results.** Unsuccessful attempts ART arise at various reasons of sterility: a tubal and peritoneal factor – 48,5%; endocrine disturbances – 44,3%; a man's factor – 29,9%; an external genital endometriosis of the I–II st – 21,7%, and also a combination of above-mentioned reasons of sterility – 60,8%. At female factors of sterility depression of an ovarial reserve and unavailability of functional state an endometrium which take place are the main reasons of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies as is independent, and in a combination.

**Conclusion.** For rising of efficiency of ART it is necessary to use, first of all, effective forecasting taking into account functional, laboratory and morphological methods of researches. Further, it is necessary to develop the individual program of specific preparation taking into account all preliminary results.

**Key words:** auxiliary genesial technologies, unsuccessful attempts, prophylaxis.

### Сведения об авторе

Палуга Игорь Евгеньевич – Клиника ДРТ «Альтернатива», 79015, г. Львов, ул. Героев УПА, 73.  
E-mail: [pror-first@nmapo.edu.ua](mailto:pror-first@nmapo.edu.ua)

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суслікова Л.В. Сучасні допоміжні репродуктивні технології в Україні / Л.В. Суслікова. // Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря. – 2013. – № 4. – С. 13–15.
2. Булавенко О.В. Роль вітаміну D у репродуктивній функції жінки / О.В. Булавенко, О.В. Фурман // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2013. – № 4. – С. 35–38.
3. Яремчук Т.П. Репродуктивні втрати імунного генезу (Діагностика та лікування хворих з репродуктивними втратами імунного генезу. Частина II) / Т.П. Яремчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 6. – С. 112–117.
4. Трохимович О.В. Оцінка ендокринного статусу пацієнток з порушеною репродуктивною функцією і штучним перериванням вагітності в анамнезі / О.В. Трохимович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 75–78.
5. Чермак І.І. Тактика лікування безплідності у жінок пізнього репродуктивного віку з лейоміомою матки / І.І. Чермак. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 97–99.
6. Юзько О.М. Роль та місце вагінального дисбіозу в репродуктивній медицині / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 198–199.

Статья поступила в редакцию 06.03.17